

保乳术在 I、II 期三阴性乳腺癌中的应用

张 强 蔡军波 陈 鑫 施文标 杨林军 周 建 章华元

摘 要 **目的** 探讨保乳术在 I、II 期三阴性乳腺癌中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2001 年 1 月 ~ 2009 年 1 月行保乳术治疗的 108 例乳腺癌患者的临床病理资料,三阴组 40 例,非三阴组 68 例,两组进行对比研究。同期收集行改良根治术的三阴性乳腺癌患者 52 例,与上述行保乳术的三阴性乳腺癌患者的预后进行对比研究。**结果** 本组 TNBC 168 例,占 15.6% (168/1076),三阴组年龄 ≤ 40 岁 29 例,占 72.5%,肿瘤直径 2 ~ 3 cm 者 28 例,占 70%,以上指标与非三阴组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);所有患者随访 3 年,保乳术患者复发 12 例,转移 6 例,死亡 8 例,其中三阴组复发 5 例,转移 3 例,死亡 6 例,与非三阴组比较,复发率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),远处转移率及 3 年生存率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);与改良根治组比较,复发率、远处转移率及 3 年生存率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 三阴性乳腺癌患者发病年龄较轻、肿瘤体积较大,行保乳术后复发率与非三阴组无差别,复发率、远处转移率及 3 年生存率与改良根治组均无差别,保乳术可以作为 I、II 期三阴性乳腺癌的手术选择。

关键词 三阴性乳腺癌 临床病理特征 保乳术

Breast Conservation Surgery in Triple - negative Breast Cancer Stage I and II. Zhang Qiang, Cai Junbo, Chen Xin, Shi Wenbiao, Yang Linjun, Zhou Jian, Zhang Huayuan. Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang 317000, China

Abstract Objective To analyze and discuss the application value of breast conservation surgery in triple - negative breast cancer (TNBC) stage I and II. **Methods** The clinical data of stage I and II breast cancer patients underwent breast conservation surgery therapy (40 cases in triple - negative group and 68 cases in non - triple - negative group) and breast modified radical mastectomy therapy (modified radical mastectomy group 52 cases) in our hospital, during a period from Jan 2001 to Jan 2009, was retrospectively analyzed. Now we compared the prognosis between the breast conservation surgery group (triple - negative group) and the modified radical mastectomy group in this paper. **Results** Of the 1076 patients, 15.6% (168/1076) was TNBC patients. In the TNBC patients, 72.5% whose age was younger than forty years and 70% whose diameter was 2 - 3 cm. The age and the tumor diameter were significantly greater in TNBC group than in non - TNBC group ($P < 0.05$). The follow - up was 3 years. Of all the cases, 12 occurred local recurrence, 6 distant metastasis and 8 died. It was 5, 3 and 6 in triple - negative (TN) group. Compared with the non - triple - negative (NTN) group, the TN cases were more likely to occurring distant metastasis ($P < 0.05$). The 3 - year survival rate in TN group were significantly higher than in NTN group ($P < 0.05$). Compared with the modified radical mastectomy group, for the local recurrence rate, distant metastasis rate and 3 - year survival rate, there were no significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** These patients of TNBC were usually young (age < 40), with tumor being large. There was no significant difference between TN and NTN in local recurrence rate, which under breast conservation surgery. There was no significant difference in local recurrence rate, distant metastasis rate and 3 - year survival rate between the breast conservation group (TN) and the modified radical mastectomy group. So the breast conservation surgery treatment way is preferred for TNBC stage I and II.

Key words Triple - negative breast cancer; Clinicopathological characteristics; Breast conservation surgery

三阴性乳腺癌 (triple - negative breast cancer, TNBC) 是指雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、人类表皮生长因子 2 (HER - 2) 均无表达的乳腺癌。目前, 临床治疗上对 TNBC 尚缺乏认识, 因此其成为乳

腺癌治疗上的难点。笔者医院 2001 年 1 月 ~ 2009 年 1 月收治的乳腺癌 1076 例 (TNBC 168 例, 占 15.6%), 经保乳术治疗 108 例, 三阴组 40 例, 非三阴组 68 例, 两组进行对照研究, 同期收集行改良根治术的 TNBC 52 例, 与上述行保乳术的 TNBC 预后进行对比研究, 共同探索保乳术在 TNBC 中的应用价值。

资料与方法

1. 一般资料: 本组乳腺癌患者 1076 例, 经保乳术治疗者

基金项目: 卫生部医药卫生科技项目 (W2012FZ139)

作者单位: 318000 浙江省台州市立医院肿瘤外科 (张强、蔡军波、陈鑫、施文标、杨林军、周建), 病理科 (章华元)

108 例,患者年龄 22~68 岁,中位年龄 45 岁,其中三阴组 40 例,非三阴组 68 例。同期收集经根治术治疗的 TNBC 52 例。按 AJCC 乳腺癌第 6 版分期标准,病期均为 I、II 期。病灶位于外上象限 79 例,外下象限 36 例,内上象限 25 例,内下象限 20 例。所有患者均按照美国国家综合癌症网(NCCN)乳腺癌临床实践指南(与治疗同期版本)接受规范的辅助放疗、化疗和内分泌治疗。

2. 手术方法:(1)保乳术:肿瘤位于外上象限者采用近腋窝处放射状切口,肿瘤位于乳头上方者行弧形切口,肿瘤位于乳头下方者行放射状切口,腋窝淋巴结清扫均取平行于腋褶线切口。完整切除肿瘤及周围 2cm 正常乳腺组织,术中行快速冷冻检查,保证切缘阴性及基底部无肿瘤残留。保乳组所有患者腋下 I、II 组淋巴结做常规清除。(2)改良根治术:根据乳房的形态、大小以及肿瘤所在部位作一纵梭形或者横梭形切口,切口应距离肿瘤边缘≥3cm,做出切口后游离皮瓣,从内下象限开始至外上象限将乳腺以及其深面的胸大肌筋膜同时分离,直至胸大肌外缘下,清扫胸小肌、胸大肌之间的淋巴结以及腋窝淋巴结,手术完毕后冲洗创面,再用 45℃ 蒸馏水冲洗、浸泡创面 5min 左右,吸净蒸馏水后在胸壁及腋下各放置引流管 1 根,间断缝合皮肤,在切口以及腋下处加压包扎,引流管负压吸引。3 天后拔除引流管。

3. 随访:截至 2012 年 1 月,病例术后随访满 3 年。随访期间,经病理证实手术局部或区域淋巴结有癌细胞为局部复发,影像或病理证实的肺、肝脏、骨、脑及对侧乳房、腋下或锁骨上淋巴结等部位有转移者为远处转移。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理,两组比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. TNBC 临床病理特征:本资料 TNBC 占有所有乳腺癌的 15.6%(168/1076);三阴组年龄在 40 岁以下的患者所占比例 72.5% 高于非三阴组的 41.2%,差异有统计学意义($P=0.002$),TNBC 好发于年轻女性;三阴组肿瘤直径为 2~3cm 所占比例 70.0% 高于非三阴组的 30.9%,差异有统计学意义($P<0.001$),TNBC 肿瘤体积较大(表 1)。

2. 术后复发、转移及生存情况:所有患者均随访满 3 年;保乳术患者复发 8 例,其中三阴组复发 5 例,非三阴组复发 3 例,两组复发率差异无统计学意义($P=0.143$)。转移 10 例,其中三阴组转移 7 例,非三阴组转移 3 例,两组转移率差异有统计学意义($P=0.037$)。死亡 8 例,其中三阴组死亡 6 例,非三阴组死亡 2 例,两组病死率差异有统计学意义($P=0.049$)。改良根治组复发 3 例,转移 4 例,死亡 4 例,与三阴组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 2、表 3)。

表 1 三阴性和非三阴性乳腺癌临床病理特征比较[$n(\%)$]

变量	<i>n</i>	三阴性 乳腺癌	非三阴性 乳腺癌	<i>P</i>
年龄(岁)				0.002
≤40	57	29(72.5)	28(41.2)	
>40	51	11(27.5)	40(58.8)	
月经状况				0.804
绝经	21	7(17.5)	14(20.6)	
未绝经	87	33(82.5)	54(79.4)	
家族史				0.815
乳腺癌家族史	28	10(25.0)	18(26.5)	
其他癌家族史	26	11(27.5)	15(22.0)	
无肿瘤家族史	54	19(47.5)	35(51.5)	
肿瘤大小(cm)				<0.001
≤2	59	12(30.0)	47(69.1)	
2~3	49	28(70.0)	21(30.9)	
淋巴结状态				0.538
阴性	87	31(77.5)	56(82.4)	
阳性	21	9(22.5)	12(17.6)	
病理类型				0.701
浸润性导管癌	72	25(62.5)	47(69.1)	
髓样癌	6	2(5.0)	4(5.9)	
浸润性特殊类型癌	30	13(32.5)	17(25.0)	

表 2 三阴组与非三阴组局部复发率、远处转移率及 3 年生存率情况比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	局部复发率	远处转移率	3 年生存率
三阴性乳腺癌组	40	5(12.5)	7(17.5)	34(85.0)
非三阴性乳腺癌组	68	3(10.3)	3(10.3)	66(97.1)
<i>P</i>		0.143	0.037	0.049

表 3 保乳组与改良根治组局部复发率、远处转移率及 3 年生存率情况比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	局部复发率	远处转移率	3 年生存率
保乳术组	40	5(12.5)	7(17.5)	34(85.0)
根治术组	52	3(5.8)	4(7.7)	48(92.3)
<i>P</i>		0.288	0.199	0.322

讨 论

随着乳腺癌分子分型的深入研究,TNBC 因其特殊的生物学特征而备受关注。据欧美癌症协会统计,TNBC 约占全部乳腺癌的 10%~17%。张慧明等^[1]和周涛等^[2]报道 TNBC 的比例分别为 18.9% 和 12.6%。Kashiwagi 等^[3]通过对 1036 例乳腺癌患者进行免疫组化分型后发现其中 190 例为 TNBC(18.3%)。本组资料显示 TNBC 的比例为 15.6% 与国内报道相似。本研究对 TNBC 的临床病理特征进行对照研究,结果显示 TNBC 年龄在 40 岁以下的患者所占比例

72.5% 高于非三阴组的 41.2%, 差异有统计学意义 ($P = 0.002$), TNBC 好发于年轻女性, 提示一定要重视年轻女性乳腺癌筛查工作, 不能忽视年轻女性患乳腺癌的风险, 避免漏诊。胡宏叶等^[4]通过对 108 例年轻乳腺癌和 100 例中老年乳腺癌比较, 发现两组患者 TNBC 发生率无差别, 这与本研究结果不太一致, 可能是由于年龄分层不同所致, 具体原因未作进一步探究。本研究显示 TNBC 肿瘤直径为 2~3cm 所占比例 70.0% 高于非三阴组的 30.9%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), TNBC 肿瘤体积较大, 这与 Yousra 等^[5]报道的结果一致。提示多数 TNBC 患者就诊时肿块体积已经较大, 这可能是影响 TNBC 预后的危险因素之一。

大量临床报道显示 TNBC 是一类肿瘤组织恶性程度高, 侵袭性强, 临床预后差的乳腺癌^[6,7]。由于其激素受体、HER-2 均表达阴性, 使其无法在联合内分泌治疗或曲妥珠单抗的综合治疗中获益, TNBC 患者的治疗主要依靠手术和放、化疗。近年来 TNBC 放化疗的研究取得了一定的进展, 然而手术方式选择的研究报道较少。据文献报道扩大乳腺癌手术范围, 患者术后生存率并无明显改善, 同时以手术为主的综合治疗却可使乳腺癌患者的生存率明显提高^[8]。

本研究对经保乳治疗的三阴组与非三阴组患者的复发转移情况进行了比较, 用以评估 TNBC 是否会增加保乳术后复发转移率。结果显示保乳术后复发 8 例, 其中三阴组 5 例, 非三阴组 3 例, 两组复发率差异无统计学意义 ($P = 0.121$), 提示保乳术可能不影响复发率。Freedman 等^[9]对 753 例经保乳手术治疗的乳腺癌患者研究证实 TNBC 患者相对于非三阴乳腺癌患者有较差的预后, 但局部复发率无明显差异。换句话说, 乳腺癌患者并不因具有三阴因素而增加在其保乳手术术后局部复发方面的风险, 同时 TNBC 多见于年轻女性, 在保乳治疗上有着更迫切的要求。因此, 本研究认为 TNBC 患者同样适合做保乳手术, 不应该因患者的分子分型是 TNBC 而选择放弃保乳。这与 Farrell 等^[10]的研究结果相似。本研究还比较了两组患者远处转移率及 3 年生存率, 经统计分析显示, 三阴组相对于非三阴组来说, 术后远处转移率较高, 3 年生存率较低, 总体预后较差。原因可能在于 TNBC 对术后放化疗等综合治疗的反应性较差和肿瘤的远处侵袭性较强有关, 本研究未作深入的分析, 尚需要多中心合作深入研究以进一步证实。也可能与保乳手术方式有关, 因此, 本研究又对保乳术与改良根治术进行了比较。

本研究通过比较经保乳治疗的 40 例 TNBC 患者与经根治术治疗的 52 例 TNBC 患者的复发转移情况及 3 年生存情况, 用以评估保乳术是否会影响 TNBC 的短期预后。结果发现, 两组复发率、转移率及 3 年生存率差异均无统计学意义。这表明保乳术并不影响 TNBC 的短期预后, 既不增加 TNBC 的术后复发转移风险, 同时也不会影响患者 3 年生存率。Ma 等^[11]对中国 216 例 TNBC 和 1584 例非三阴性乳腺癌进行了长达 10 年的随访, 发现 TNBC 预后较西方国家好, I、II 期 TNBC 患者 10 年无病生存率及总生存率与非三阴性乳腺癌无差异, III、IV 期 TNBC 患者 10 年无病生存率及总生存率均低于非三阴性乳腺癌, 可能与进展期 TNBC 对术后放化疗耐药率明显增加有关。TNBC 患者发病年龄较轻、肿瘤体积较大、远处转移率较高, 行保乳术后复发率与非三阴性乳腺癌无差别, 复发率、远处转移率及 3 年生存率与根治组均无差别, 保乳术可以作为 TNBC 的手术选择, 尤其适用于 I、II 期患者。提示 TNBC 更需要早期发现并治疗, 以获得更好的预后。

参考文献

- 1 张慧明, 宣立学, 高纪东, 等. 三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌临床特征的比较 [J]. 中华医学杂志, 2009, 47(7): 506-510
- 2 周涛, 杨丽, 马国明, 等. 三阴性乳腺癌的临床特征及预后分析 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89(32): 2261-2264
- 3 Kashiwagi S, Yashiro M, Takashima T, *et al.* Advantages of adjuvant chemotherapy for patients with triple-negative breast cancer at Stage II: usefulness of prognostic markers E-cadherin and Ki67 [J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(6): 168-174
- 4 胡宏叶, 黄关立, 胡孝渠, 等. 108 例年轻女性乳腺癌临床及病理特征分析 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(2): 119-121
- 5 Yousra A, Sanae B, Fouad A, *et al.* Clinicopathological, therapeutic and prognostic features of the triple-negative tumors in moroccan breast cancer patients [J]. BMC Res Notes, 2011, 500(4): 115-121
- 6 Minar L, Hvizdova M, Weinberger V, *et al.* Triple negative breast cancer - prognostically highly unfavourable group cancer of breast [J]. Ceska Gynecol, 2012, 77(2): 132-138
- 7 Dent R, Hanna WM, Trudeau M, *et al.* Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Research and Treatment [J]. 2009, 115(2): 423-428
- 8 Martinez-Ramos D, Escrig-Sos J, Torrella-Ramos A, *et al.* Is conservative surgery a good option for patients with "triple negative" breast cancer? [J]. Breast, 2012, 69(7): 1228-1235
- 9 Freedman GM, Anderson PR, Li T, *et al.* Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation [J]. Cancer, 2009, 115(5): 946-951
- 10 Farrell CA, Gonzalez-Angulo AM, Xiudong L, *et al.* Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(11): 3164-3173

(收稿日期: 2012-09-03)

(修回日期: 2012-09-26)